

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
8. Jg., S. 56—59, Januar 1970

Die Tagesschwankungen der freien 17-OH-Corticosteroide, Tetrahydroderivate, Cortole, Cortolone und der freien polaren Corticosteroide bei Gesunden

VON ANNA STANČÁKOVÁ

Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Chirurgischen Klinik, Universität J. P. Šafárik, Košice, ČSSR

(Eingegangen am 22. September 1969)

Es wurde die Ausscheidung der freien 17-Hydroxycorticosteroide, der freien polaren Corticosteroide, Tetrahydroderivate, Cortole¹⁾ und Cortolone¹⁾ in zwei Zeiträumen im Verlauf von 24 Stunden verfolgt. Die erste Harnportion wurde von 6—14 Uhr (A), die zweite (B) von 14—6 Uhr früh am nächsten Tag gesammelt. Die Gruppen der Versuchspersonen bildeten 8 Frauen im Alter von 23—45 Jahren und 10 Männer im Alter von 22—48 Jahren. Es wurde festgestellt, daß die freien, freien polaren und tetrahydrierten Cortisol¹⁾-Metaboliten zu einem Anteil von 60—64% in die Harnportion A ausgeschieden werden. Das Verhältnis von A/B ist für diese Corticosteroidfraktionen 2,06, 1,96 und 1,85. Die Ausscheidung von Cortolen¹⁾ und Cortolonen¹⁾ ist im Laufe des Tages verzögert und das Verhältnis von A/B ist für C-17,20,21-Glykole¹⁾ im Chloroformextrakt 1,36 und im Äthylacetatextrakt 1,15. Diese Werte sind gegenüber dem Verhältnis von A/B in der Fraktion der freien, freien polaren und tetrahydrierten Corticosteroide deutlich herabgesetzt.

The diurnal variation of free 17-hydroxycorticosteroids, tetrahydro-derivatives, cortols, cortolones and the free polar corticosteroids in healthy individuals

The excretion of free 17-hydroxycorticosteroids, free polar corticosteroids, tetrahydro-derivatives, cortols¹⁾ and cortolones was measured in two time periods over 24 hours. The first sample (A) was collected between 6 and 14 hours and the second (B) between 14 and 6 hours. The experimental subjects were 8 women aged 23—45 and 10 men aged 22—48. 60—64% of the free, free polar and tetrahydrogenated cortisol¹⁾ metabolites appeared in sample A. The ratio A/B for the quantities of these corticosteroid fractions was 2.06, 1.96 and 1.85. During the day, the excretion of cortols and cortolones was retarded and the ratio A/B for C-17,20,21-glycols¹⁾ was 1.36 in chloroform extract and 1.15 in ethyl acetate extract. These A/B values are markedly lower than those for the free, free polar and tetrahydrogenated corticosteroids.

Die rhythmische Konzentrationsänderung von Cortisol¹⁾ und seinen Metaboliten im Blut und im Harn im Verlauf von 24 Stunden stand oftmals im Vordergrund des Interesses (1—11). Ihre Bedeutung in der Regulation und im Stoffwechsel von Steroiden unter normalen und pathologischen Bedingungen ist anerkannt. In einer unserer früheren Arbeiten (12) über die Tagesschwankungen der Cortisol¹⁾- und Corticosteron¹⁾-Metaboliten bei Gesunden und Leberkranken registrierten wir für die 17-Hydroxycorticosteroide in der Morgenauscheidung ein Überwiegen der 11-Hydroxy-Metabolite, während der Nacht dagegen der 11-Keto-Metabolite. Das Maximum der Corticosteroidausscheidung lag zwischen 6—12 Uhr.

Da Cortole¹⁾ und Cortolone¹⁾ nicht nur durch die Reduktion ihrer zugehörigen $\Delta 4$ -3-Ketone, sondern auch durch die Reduktion von THF und THE¹⁾ entstehen (13, 14, 15), untersuchten wir jetzt, ob die Ausscheidung

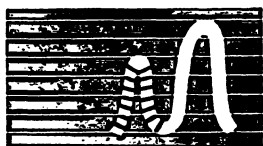
dieser Cortisol-Metaboliten verzögert ist. Auch 6 β -Hydroxycortisol ist nicht nur als ein echtes Nebennierenrindenprodukt zu betrachten (16, 17). Diese Substanz kann im peripheren Gewebe durch 6 β -Hydroxylierung von Cortisol entstehen (18, 19, 20); aus diesem Grunde könnte ihre Ausscheidung einen verzögerten Verlauf haben. Unsere Ergebnisse bestätigen unsere Annahme im Falle der Cortole und Cortolone, nicht aber im Falle der freien polaren Corticosteroide.

Methodik

Wir verfolgten die Ausscheidung der Porter-Silber-reagierenden Corticosteroide und C-17,20,21-Glykole im Urin von 8 gesunden Frauen im Alter von 23—45 Jahren und von 10 gesunden Männern im Alter von 22—48 Jahren. Die Versuchspersonen (Klinikpersonal) sammelten die 24stdg. Urinmenge in zwei Portionen, die erste von 6 Uhr früh bis 14 Uhr nachmittags (Portion A) und die zweite von 14 Uhr bis zu 6 Uhr früh am nächsten Tag (Portion B). Die Harnportion A enthielt in jedem Falle den ersten Morgenurin. Der Urin wurde ohne Konservierungsmittel im Kühlschrank aufbewahrt und gleich nach der Sammelperiode verarbeitet. Von beiden Portionen wurde $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{5}$ des Volumens auf pH 1 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Dieser Extrakt enthält hauptsächlich freie Corticosteroide. Dann wurde der Urin mit Äthylacetat reextrahiert. Dieser Extrakt enthält hauptsächlich freie polare Corticosteroide. Die Harnprobe wurde weiter bei pH 4,5 mit β -Glucuronidase aus *Helix pomatia* 46 Stdn. inkubiert und wiederholt mit Chloroform und nach Zugabe von 20proz. (w/v) NaCl-Lösung mit Äthylacetat extrahiert. Der erste Extrakt enthält die enzymatisch hydrolysierten Corticoide und der nach Äthylacetatextraktion die enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide. Alle Extrakte

¹⁾ Trivialnamen und Abkürzungen: Cortisol = $\Delta 4$ -Pregnen-11 β ,17 α -21-triol-3,20-dion; Cortison = $\Delta 4$ -Pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion; Substanz S = $\Delta 4$ -Pregnen-17 α ,21-diol-3,20-dion; THF = 5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetraol-20-on; THE = 5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,21-triol-11,20-dion; A-THF = 5 α -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetraol-20-on; Cortol = 5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,20 α ,21-pentaol; β -Cortol = 5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,20 β ,21-pentaol; Cortolon = 5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α ,21-tetraol-11-on; β -Cortolon = 5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 β ,21-tetraol-11-on; Cortole = Cortol + β -Cortol; Cortolone = Cortolon + β -Cortolon; 6 β -OH-F = $\Delta 4$ -Pregnen-6 β ,11 β ,17 α ,21-tetraol-3,20-dion; 6 β -OH-E = $\Delta 4$ -Pregnen-6 β ,17 α ,21-triol-3,11,20-trion; C-17,20,21-Glykole = Cortole + Cortolone.

Standardmethoden für biochemische Trennungen



Gelfiltration mit Sephadex und Sepharose

zur Trennung von Molekülen bis $MW 40 \times 10^6$. Die Gelfiltration

gestattet Trennungen labiler biologischer Substanzen unter sehr schonenden Bedingungen.



Ionenaustauscher-Chromatographie mit Sephadex-Ionenaustauschern,

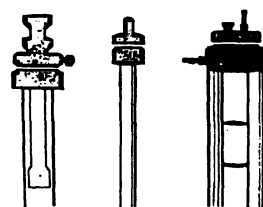
die die Vorzüge von Cellulose- und Kunstharzaustauschern ver-

einigen. Charakteristisch sind hohe Kapazität, niedrige unspezifische Adsorption und ausgezeichnete Reproduzierbarkeit.



Verteilung in wässrigen Phasen-Systemen mit Dextran und Dextran-Derivaten

zur Fraktionierung sehr hochmolekularer Stoffe wie Viren, Nukleinsäuren und Zellpartikeln unter sehr milden Bedingungen.



Chromatographierohre

Unsere Chromatographierohre, die wir speziell für Gelfiltration und Ionenaustausch-Chromato-

graphie entwickelt haben, ermöglichen reproduzierbare Trennergebnisse. Sie stehen Ihnen in großer Auswahl mit diversem Zubehör zur Verfügung.

Literaturdienst

Als Hilfe für Wissenschaftler geben wir einen umfassenden Literaturdienst heraus. Eine jährlich erscheinende Referenzliste enthält etwa 1000 neue

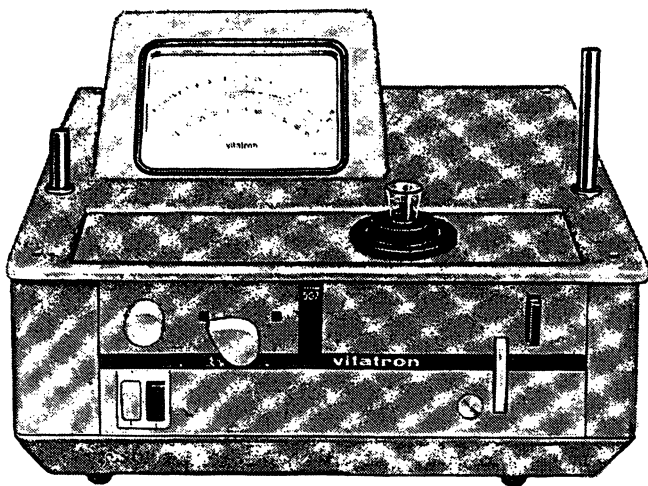
Literaturstellen. Bitte schreiben Sie uns, wenn wir Sie in unseren Verteiler aufnehmen sollen. Fordern Sie auch Broschüren über unsere Separationsprodukte und das Literaturverzeichnis an.

SP 130

Deutsche Pharmacia GmbH
6 FRANKFURT AM MAIN 50
Kurhessenstraße 95
Haus am Schwalbenschwanz



Pharmacia



Es hat die Stabilität und Linearität eines Doppel-Strahl Monochromator-Gerätes, kostet aber weniger als die Hälfte.

Wir können Ihnen hier nicht all seine Vorzüge beschreiben. Aber wenn Sie in Ihrem Labor ein wenig Platz übrig haben (nur 32 cm x 32 cm),



Wir sind sicher:

**Das VITATRON UC 200
PRÄZISIONS-COLORIMETER**
ist eines der stabilsten
Ein-Strahl-Photometer der Welt.

dann führen wir es Ihnen gern vor.
Sollten Sie noch etwas mehr Platz haben
(30 cm x 43 cm), dann bringen wir auch unseren
VITATRON-DIGITALWANDLER mit.
Er druckt automatisch die Photometeranzeige
als Konzentration oder Extinktion aus,
zusammen mit der Proben-Nummer.
Fordern Sie bitte weitere Informationen an!
Unsere Service-Station ist in Ihrer Nähe.

vitatron

Vitatron GmbH

5024 Pulheim, Postfach 9 · Ruf: Stommeln 02238/7312

VH 14 G



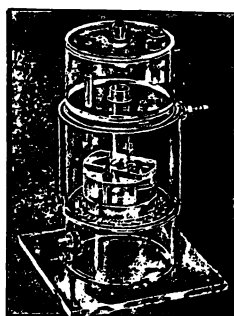
Disk-Elektrophorese

Der Automat EA 100 zählt zu den Erfolgsgeräten des großen WTW-Programms. Modern in der Konstruktion, unkompliziert in der Bedienung, zuverlässig im Analyseergebnis und trotzdem preiswert. Der

Disk-Elektrophorese-Automat EA 100 trennt auf der Basis von Polyacrylamidgel mit hervorragenden Trenneigenschaften und kann präparativ oder analytisch betrieben werden. Der Trennvorgang wird durch einfache Programmierung gesteuert und das Resultat in getrennten Konzentrationsstufen aufgezeichnet.

Hervorragend bewährt haben sich auch unser **Thermoblock TB 4**

für die Stickstoffbestimmung biologischer Substanzen, die Ermittlung des gesamten und proteingebundenen Jods und die Blut Blutzuckerbestimmung nach der O-Toluidin-Methode sowie unsere **Zählautomaten für Bakterien-kolonien**.



Trennkammer von EA 100

Für ausführliche Informationen stehen Ihr Fachhändler und wir Ihnen gern zur Verfügung.

Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH
Dr. hab. K. Slevogt · 812 Weilheim · Tel. (0881) 2638/2784

Verkaufbüros: Essen, Lönsberg 22, Tel. 510019
Hagen, Hesterstraße 64, Tel. 45857
Bad Nauheim, Frankfurter Str. 39, Tel. 4860

Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie

Herausgegeben von
W. D. KEIDEL, Erlangen

Unter Mitarbeit zahlreicher
namhafter Fachlehrer

2., überarbeitete Auflage
1970. XII, 524 Seiten, 377 teils farbige Abbildungen in 520 Einzeldarstellungen, 51 Tabellen, Format 17,5 x 26 cm, PVC kartoniert DM 39,80 (Bestell-Nr. 3586)

Die Neuauflage dieses Buches wurde völlig überarbeitet, wobei auch viele Anregungen aus dem Leserkreis Berücksichtigung fanden. Es erfolgten einige Ergänzungen wie z. B. bei dem Kapitel »Gedächtnis und Lernen« und dem Abschnitt über den »Gleichgewichtssinn«.

Durch Hinzunahme neuer Abbildungen, einer teils farbigen Darstellung und Vereinheitlichung sämtlicher Bilder ist eine gestalterisch noch übersichtlichere Anordnung erreicht worden.



**Georg Thieme Verlag
Stuttgart**

wurden auf einer Silikagel-Kolonne gereinigt und chromatographiert. Die weitere Aufarbeitung wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben (21): Die Extrakte der freien Corticosteroide und der enzymatisch hydrolysierten Corticosteroide wurden mittels Benzol und Äthylacetat quantitativ auf eine Silikagel-Kolonne aufgebracht und stufenweise mit Benzol und steigenden Mengen von Chloroform und Äthylacetat eluiert. Zuletzt wurde die Kolonne mit Methanol eluiert. Im Extrakt der freien Corticosteroide führten wir die Porter-Silber-Reaktion nur in den Eluat, die Cortison, Substanz S und Cortisol enthielten, durch. Diese Fraktion enthielt auch kleine Mengen von freiem THF und THE. Aus dem Extrakt der enzymatisch hydrolysierten Corticosteroide, in welchem bei der Porter-Silber-Reaktion an erster Stelle THF, A-THF und THE reagieren, wurden die neutralen 17-Ketosteroide durch eine Mischung von Benzol-Chloroform beseitigt. Die C-17,20,21-Glykole wurden im Extrakt der enzymatisch hydrolysierten Corticosteroide nach Oxydation mit Perjodsäure und danachfolgender Ätherextraktion als Zimmermann-reagierende 17-Ketosteroide bestimmt. Diese Farbreaktion wurde in der Relation zur Molekulargewichtsänderung korrigiert. In unseren Arbeitsbedingungen wurde mit Chloroform $73,2 \pm 1,2\%$ β -Cortolon und $32,7 \pm 1,0\%$ β -Cortol extrahiert. In diesen Werten ist auch der Verlust angegeben, der durch Extraktion, Oxydation und Reextraktion mit Äther entsteht. Man kann also den Chloroformextrakt als eine Fraktion, die vorwiegend Cortolone einschließt, betrachten.

Die Extrakte der freien polaren und enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide wurden auf die Silikagel-Kolonne mittels einer Mischung von Äthylacetat-Methanol aufgetragen und stufenweise mit Benzol-Äthylacetat, Äthylacetat und Methanol eluiert. Die reine Äthylacetat- und Methanol-Fraktion enthält als Hauptsubstanzen 6β -OH-F, wir konnten aber in der Mehrzahl der Urine auch 6β -OH-E nachweisen. Im Extrakt der enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide fanden wir mittels Papierchromatographie weitere reduzierende Substanzen, die am Start konzentriert waren. Ihre Identifizierung wurde nicht durchgeführt. Im Extrakt der freien polaren Corticosteroide wurde nur die Porter-Silber-Reaktion angewendet. In einem Teil des Extraktes der enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide wurde die Porter-Silber-Reaktion durchgeführt, ein weiterer Teil wurde mit Perjodsäure oxydiert und der Gehalt von C-17,20,21-Glykolen mit der Zimmermann-Reaktion gemessen. Nach Zugabe von reinen Substanzen wurde im Äthylacetatextrakt $28,0 \pm 1,2\%$ β -Cortolon und $55,3 \pm 1,0\%$ β -Cortol wiedergefunden, so daß dieser Extrakt vorwiegend als Cortol-Fraktion zu betrachten ist.

Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Werte der freien und freien polaren Corticosteroide bei gesunden Frauen und Männern in den Harnportionen A und B verzeichnet. Es ist sichtbar, daß etwa zwei Drittel (63,6 bzw. 63,0%) der freien Porter-Silber-positiven Corticosteroide in den Morgen- und Mittagstunden ausgeschieden werden. Das Verhältnis von A/B ist für die Gruppe der Frauen 2,23, für die Gruppe der Männer 1,90. Keine der Versuchspersonen wies ein Verhältnis von A/B unter 1,00 aus, wir registrierten also in keiner Harnportion B höhere Werte gegenüber der Harnportion A.

Ähnliche Ergebnisse erhielten wir in der Analyse der freien polaren Corticosteroide, die durch Äthylacetat extrahiert werden und vorwiegend durch 6β -OH-F repräsentiert sind. Das Verhältnis von A/B ist für die Gruppe der Frauen 2,03, für Männer 1,88. In keinem Falle betrug es unter 1,00.

In Tabelle 2 ist die Ausscheidung der konjugierten Porter-Silber-positiven Corticosteroide bei Gesunden in den Harnportionen A und B verzeichnet. Die Fraktion schließt die Substanzen THF, A-THF, THE und kleine Mengen von THS ein. Das Verhältnis von A/B ist für diese Tetrahydroderivate ähnlich wie für die freien Corticosteroide und beträgt bei den Frauen 1,85 und bei den Männern 1,86. Die Werte der enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide sind von dem Verhältnis A/B für die Extrakte der freien, der freien polaren Corticosteroide und für Tetrahydroderivate eindeutig abweichend (Tab. 4). Sieben von 18 Versuchspersonen hatten Werte von A/B unter 1,00, d. h. die Ausscheidung dieser Substanzen war in den Nachmittags- und Abendstunden höher.

Die Ausscheidung der mit Chloroform extrahierten C-17,20,21-Glykole, die vorwiegend Cortolone darstellen, zeigt gleichfalls ein niedrigeres Verhältnis von A/B (Tab. 3). Die Werte sind für die Gruppe der Frauen

Tab. 1

Die Ausscheidung der freien (FC) und freien polaren (FPC) Corticosteroide ($\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$) in den Harnportionen A und B, der prozentuale Anteil in der Harnportion A, das Verhältnis von A/B und die Summe beider (FC + FPC) Werte in 24 Std.

Versuchspersonen	FC				A/B	FPC				A/B	FC + FPC $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$
	A	B	% A			A	B	% A			
Frauen	265	141	63,6		2,23	252	146	60,8		2,03	820
23—45 J.	± 83	± 48	53,6 — 86,4		$\pm 1,69$	± 143	± 77	50,0 — 72,4		$\pm 1,25$	± 270
Männer	226	136	63,0		1,90	295	178	63,0		1,88	840
22—48 J.	± 113	± 84	52,0 — 79,3		$\pm 0,88$	± 100	± 88	53,0 — 79,0		$\pm 0,90$	± 290

Tab. 2

Die Ausscheidung der Porter-Silber-positiven Substanzen im Extrakt der enzymatisch hydrolysierten Corticosteroide (EC, P-S posit.) und polaren Corticosteroide (EPC, P-S posit.) ($\text{mg} \pm \text{S.D.}$) in den Harnportionen A und B, der prozentuale Anteil in der Harnportion A, das Verhältnis von A/B und die Summe beider Werte (EC + EPC) in 24 Std.

Versuchspersonen	EC P-S posit.		% A	A/B	EPC P-S posit.		% A	A/B	EC + EPC $\text{mg}/24 \text{ Std.}$
	A	B			A	B			
Frauen	2,60	1,52	63,8	1,85	0,65	0,63	52,5	1,26	5,40
23—45 J.	$\pm 0,60$	$\pm 0,53$	58,3 — 76,5	$\pm 0,55$	$\pm 0,20$	$\pm 0,34$	37,1 — 73,3	$\pm 0,53$	$\pm 1,55$
Männer	2,64	1,60	64,0	1,86	0,61	0,57	53,6	1,21	5,39
22—48 J.	$\pm 0,64$	$\pm 0,58$	55,8 — 72,6	$\pm 0,57$	$\pm 0,31$	$\pm 0,23$	48,4 — 69,5	$\pm 0,55$	$\pm 1,33$

Tab. 3

Die Ausscheidung der C-17,20,21-Glykole (mg \pm S.D.) im Chloroform(EC)- und Äthylacetatextrakt (EPC) in den Harnportionen A und B, der prozentuale Anteil in der Harnportion A, das Verhältnis von A/B und die Gesamtausscheidung dieser Substanzen in 24 Stdn.

Versuchspersonen	EC		%	A/B	EPC		%	A/B	EC + EPC Glykole mg/24 Stdn.
	C-17,20,21-Glykole A	C-17,20,21-Glykole B			C-17,20,21-Glykole A	C-17,20,21-Glykole B			
Frauen	1,54	1,09	57,5	1,42	1,42	1,29	52,2	1,12	5,34
23—45 J.	$\pm 0,69$	$\pm 0,26$	51,3 — 71,0	$\pm 0,51$	$\pm 0,47$	$\pm 0,46$	44,6 — 63,2	$\pm 0,38$	$\pm 1,23$
Männer	1,24	0,98	55,1	1,33	1,07	1,04	53,6	1,17	4,33
22—48 J.	$\pm 0,48$	$\pm 0,28$	35,3 — 64,5	$\pm 0,50$	$\pm 0,52$	$\pm 0,54$	40,8 — 67,0	$\pm 0,42$	$\pm 1,25$

Tab. 4

Die Verhältnisse von A/B für freie (FC) und freie polare (FPC) sowie enzymatisch hydrolysierte (EC) und enzymatisch hydrolysierte polare (EPC) und C-17,20,21-Glykole in den Extrakten der enzymatisch hydrolysierten Corticosteroide (EC) und enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide (EPC) mit Standardabweichungen und Signifikanzen

FC	FPC	EC P-S posit.	EPC P-S posit.	EC C-17,20,21- Glykole	EPC C-17,20,21- Glykole
2,06	1,96	1,85	1,23	1,36	1,15
$\pm 1,33$	$\pm 1,04$	$\pm 0,52$	$\pm 0,54$	$\pm 0,49$	$\pm 0,37$
			$p < 0,02$	$p < 0,05$	$p < 0,01$
			$p < 0,02$	$p < 0,05$	$p < 0,01$
			$p < 0,02$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

1,42 und für Männer 1,33. Zwei von den Versuchspersonen hatten das Verhältnis A/B von weniger als 1,00. Ein ausgeprägt niedriges Verhältnis von A/B hatten die C-17,20,21-Glykole im Äthylacetatextrakt, die zum größten Teil aus Cortolen bestehen. Für die Frauen war dieses Verhältnis 1,12, für Männer 1,17. Acht von 18 Versuchspersonen wiesen eine höhere Ausscheidung dieser Cortisol-Metaboliten in der Harnportion B auf. In Tabelle 4 sind die Verhältnisse von A/B aller verfolgten Cortisol-Metaboliten für insgesamt 18 Versuchspersonen verzeichnet. Das Verhältnis von A/B ist für die Extrakte der freien und freien polaren Corticosteroide und für die Tetrahydroderivate des Extraktes der enzymatisch hydrolysierten Corticosteroide signifikant unterschiedlich im Vergleich mit dem Verhältnis des Extraktes der enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide und den beiden Extrakten von Cortolen und Cortolonen.

Diskussion

Die Ausscheidung der freien Corticosteroide, die mit Chloroform extrahiert werden, folgt sehr ausgeprägt dem bekannten biologischen Rhythmus und bei keiner von den 18 Versuchspersonen war eine Abweichung sichtbar. Ganz analog verhielten sich die freien polaren Corticosteroide. Die Hauptsubstanz dieser Fraktion, 6 β -Hydroxycortisol hat ihren Ursprung nicht nur in der Nebennierenrinde, sie entsteht auch durch 6 β -Hydroxylierung von Cortisol in der Leber, in der Niere und Skelettmuskulatur (18, 19, 20). Es scheint jedoch, daß die gute Wasserlöslichkeit dieses Steroids seine unmittelbare Ausscheidung zur Folge hat.

Sehr ähnliche Verhältnisse bestehen in der Ausscheidung von THF, A-THF und THE, die in der Form von Glucuroniden zum größten Teil in der Harnportion A zu finden sind. Abweichende Werte von A/B stellen die Porter-Silber-positiven Substanzen im Extrakt der enzymatisch hydrolysierten polaren Corticosteroide vor. Das Verhältnis ist für beide Gruppen im Durchschnitt 1,23. Wir haben keine Identifizierung dieser Substanzen unternommen, man kann aber vermuten, daß es sich in diesem Extrakt um hochhydroxylierte Cortisol-Metaboliten handelt, eventuell um Tetrahydro-6 β -OH-F. Auf die Anwesenheit dieses Tetrahydroderivates in menschlichem Urin wiesen ULSTRÖM und Mitarbeiter (22) und BACCHUS (23) hin.

Die Ausscheidung von C-17,20,21-Glykolen ist in beiden Extrakten deutlich verzögert und das Verhältnis von A/B ist gegenüber den Steroidfraktionen der freien und freien polaren Corticosteroide und Tetrahydroderivate deutlich herabgesetzt. Da Cortole und Cortolone hochpolar und deswegen gut wasserlöslich sind, weist ihre verlangsamte Eliminierung aus dem Organismus auf die Tatsache hin, daß sie langsamer als Tetrahydroderivate entstehen und später ausgeschieden werden. Die Nebennierenrinde hat nur eine begrenzte Fähigkeit, die Corticosteroide an C-20 zu reduzieren (24). Die Hauptrolle in dieser Funktion gehört an der ersten Stelle der Leber (25, 26), aber auch die Niere (25, 27, 28) und Skelettmuskulatur (25, 29, 30) sind an dieser Reduktion in großem Maße beteiligt. Daß es wirklich zu einer extrahepatischen Reduktion von Cortisol kommt, demonstrierte GOLD (31), als er C-20 reduzierte Metabolite nach Cortisol-Abgabe bei hepatektomierten Hunden isolierte. Es scheint jedoch, daß die Rolle der Leber in dieser Richtung eine der wichtigsten ist. ZUMOFF und Mitarbeiter (32) und BACCHUS (33) konnten bei Patienten mit Lebercirrhose ein relatives Überwiegen von C-17,20,21-Glykolen gegenüber Porter-Silber-reagierenden Corticosteroiden nachweisen. Es scheint also, daß die Leberschädigung durch veränderte Enzymaktivitäten oder eine reduzierte Durchblutung eine bisher nicht erklärte Erhöhung der C-20 reduzierten Cortisol-Metaboliten zur Folge hat. Unsere Ergebnisse über die tägliche Schwankung der Ausscheidung einzelner Fraktionen der Cortisol-Metabolite zeigt ganz eindeutig, daß Cortole und Cortolone langsamer ausgeschieden werden als freie Corticosteroide und Tetrahydroderivate. Man kann annehmen, daß mindestens ein Teil der C-17,20,21-Glykole sekundär durch den peripheren Stoffwechsel von THF und THE bzw. F und E entsteht und aus diesem Grunde verzögert im Laufe des Tages ausgeschieden wird.

Literatur

1. PINCUS, G., J. Clin. Endocr. Springfield, 3, 195 (1943). — 2. PINCUS, G., L. P. ROMANOFF und J. CARLO, J. Clin. Endocr. Springfield, 8, 221 (1948). — 3. BLISS, E. L., A. A. SANDBERG, D. H. NELSON und K. EIK-NES, J. Clin. Invest., 32, 818 (1953). — 4. BROWN, H., E. ENGLERT, S. WALLACH und E. L. SIMONS, J. Clin. Endocr. Springfield, 17, 1191 (1957). — 5. FORSHAM, P. H., V. DiRAIMONDO, D. ISLAND, A. P. RINFRET und R. H. ORR, Ciba Found. Coll. Endocrinol., 8, 279 (1955). — 6. LAIDLAW, J. C., D. JENKINS, W. J. REDDY und T. JACOBSON, J. Clin. Invest., 33, 950 (1954). — 7. TYLER, F. H., C. MIGEON, A. A. FLORENTIN und L. T. SAMUELS, J. Clin. Endocr. Springfield, 14, 774 (1954). — 8. PETERSON, R. E., J. Clin. Endocr. Springfield, 17, 1559 (1957). — 9. DOE, R. P., E. B. FLINK und M. G. GOODSSELL, J. Clin. Endocr. Springfield, 16, 196 (1956). — 10. NUGENT, CH. A., K. EIK-NES, H. S. KENT, L. T. SAMUELS und F. H. TYLER, J. Clin. Endocr. Springfield, 20, 1259 (1960). — 11. PERKOFF, G. T., K. EIK-NES, C. A. NUGENT, H. L. FRED, R. A. NUMER, L. RUSH, L. T. SAMUELS und F. H. TYLER, J. Clin. Endocr. Springfield, 19, 432 (1959). — 12. STANČÁKOVÁ, A., Endokrinologie, Leipzig, 44, 49 (1963). — 13. GOLD, N. I., L. L. SMITH und F. D. MOORE, J. Clin. Invest., 38, 2238 (1959). — 14. BRADLOW, H. L., B. ZUMOFF, T. F. GALLAGHER und L. HELLMAN, Steroids, 12, 303 (1969). — 15. ZUMOFF, B., H. L. BRADLOW, T. F. GALLAGHER und L. HELLMAN, J. Clin. Endocr. Springfield, 28, 1330 (1968). — 16. BURSTEIN, S., R. I. DORFMAN und W. M. NADEL, Arch. Biochem. Biophysics, 53, 307 (1954). — 17. TOUCHSTONE, J. C., M. KASPAROW und O. ROSENTHAL, Fed. Proc., 18, 340 (1959). — 18. COHN, G. L., V. UPTON und P. K. BONDY, J. Clin. Endocr. Springfield, 21, 1328 (1961). — 19. LIPMAN, M. M., F. H. KATZ und J. W. JAILER, J. Clin. Endocr. Springfield, 22, 268 (1962). — 20. GOLD, N. I., J. Clin. Invest., 41, 1871 (1962). — 21. STANČÁKOVÁ, A., Endocr. exper. (Bratislava), im Druck. — 22. ULSTROM, R. A., E. COLLE, J. BURLEY und R. GUNVILLE, J. Clin. Endocr. Springfield, 20, 1080 (1960). — 23. BACCHUS, H., Clin. Chem. (New York), 13, 855 (1967). — 24. NEHER, R. und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta, 39, 2062 (1956). — 25. MAHESII, V. B. und F. ULRICH, J. biol. Chemistry, 235, 356 (1960). — 26. FORCHIELLI, E., H. ROSENKRANTZ und R. I. DORFMAN, J. biol. Chemistry, 215, 713 (1955). — 27. DE COURCY, C., J. biol. Chemistry, 229, 935 (1957). — 28. GANIS, F. M., L. R. AXELROD und L. L. MILLER, J. biol. Chemistry, 218, 841 (1956). — 29. THOMAS, P. Z., E. FORCHIELLI und R. I. DORFMAN, J. biol. Chemistry, 235, 2797 (1960). — 30. DE VENUTO, F. und U. WESTPHAL, Arch. Biochem. Biophysics, 93, 423 (1961). — 31. GOLD, N. I., J. biol. Chemistry, 236, 1930 (1961). — 32. ZUMOFF, B., H. L. BRADLOW, T. F. GALLAGHER und L. HELLMAN, J. Clin. Invest., 46, 1735 (1967). — 33. BACCHUS, H., Clin. Chem. (New York), 15, 237 (1969).

Dr. Ing. Anna Stančáková
Wissenschaftl. Labor. d. Chirurg. Klinik
Universität PJ Šafárik
Košice, Československo
Rastislavova 53